

Incretinas e Tratamento da Diabetes

M. Alves ¹, C. Neves ², J. L. Medina ³

Serviço de Endocrinologia, Hospital de São João, Porto, Portugal

1- Interna Complementar de Endocrinologia do Hospital de S. João

2- Assistente Graduado de Endocrinologia do Hospital de São João, Docente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Estudante de Doutoramento

3- Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

Recentemente, foram desenvolvidos fármacos que potenciam ou mimetizam as incretinas, hormonas intestinais libertadas em resposta à ingestão alimentar, com efeito glicose-dependente na secreção de insulina. Contrariamente a outros secretagogos como as sulfonilureias, as incretinas dependem absolutamente da glicose para as suas acções; esta dependência da glicose proporciona um baixo risco de hipoglicemia.

Abstract

Recently there were developed drugs that enhance or mimic the incretins, intestinal hormones released in response to the ingestion of food with a glucose dependent effect on the secretion of insulin. Contrarily to other secretagogues like the sulfonylureas, incretins are absolutely dependent from glucose for its actions; this dependence from glucose provides a low risk of hypoglycaemia.

INTRODUÇÃO

Com o avanço no conhecimento dos mecanismos de regulação da glicose, a investigação na área da diabetes tem-se desenvolvido em diferentes direcções, em busca de novas opções terapêuticas. Neste contexto, surgiram, nos últimos tempos, fármacos que potenciam ou mimetizam as incretinas, hormonas intestinais libertadas em resposta à ingestão alimentar, com efeito glicose-dependente na secreção de insulina.

A administração de glicose por via oral resulta numa resposta insulínica maior comparativamente à obtida com a administração endovenosa de glicose. Este fenómeno denomina-se *efeito incretina* ⁽¹⁾ e já é conhecido desde 1964. O péptido inibitório gástrico (GIP) foi a primeira incretina identificada, tendo sido mais tarde renomeado de polipéptido insulínico dependente de glicose. O GIP seria apenas parcialmente responsável pelo efeito incretina; o *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) provou, mais tarde, ser a incretina em falta. O GIP e o GLP-1 são responsáveis pela totalidade do efeito incretina.

As incretinas são hormonas secretadas pelo tubo digestivo em resposta à ingestão alimentar. Contrariamente a outros secretagogos como as sulfonilureias, dependem absolutamente da glicose para as suas acções. Esta dependência da glicose proporciona um baixo risco de hipoglicemia.

O GLP-1 foi descoberto através da descodificação do RNA mensageiro do proglucagon, uma pró-hormona multifuncio-

nal que também codifica o glucagon, o *glucagon-like peptide-2* (GLP-2) e o péptido pancreático relacionado com a glicentina. Clivagens proteolíticas específicas do proglucagon originam o GLP-1 e o GLP-2 no tracto gastrointestinal e o glucagon no pâncreas.

GLP-1

O GLP-1 resulta da clivagem do proglucagon nas células L enteroendócrinas do intestino por uma *subtilisin-like prohormone convertase* (PC1/3) e é modificado pela carboxipeptidase B, pela monooxigenase amidada e pela diaminopeptidil peptidase-4 (DPP-4). Destas alterações surgem os isopéptidos GLP-1-(1-37), -7-37, -1-36 amide, -7-36 amide, -9-37 e -9-36 amide ^(2,6). A actividade insulínica é limitada às isoformas 7-37 e 7-36 amide que são os péptidos predominantemente libertados pelas células L em resposta às refeições. Contudo, esta actividade insulínica é rapidamente inactivada em circulação pela DPP-4 (tempo de semi-vida de 1 minuto), que remove os dois aminoácidos do terminal amina, originando os péptidos truncados, 9-37 e 9-36 amide, desprovidos de actividade insulínica. Os principais péptidos circulantes são o GLP-1-(7-37/7-36 amide) e o GLP-1-(9-36) amide.

O receptor do GLP-1 é um receptor acoplado à proteína G, ligado à $\text{G}_{\alpha s}$, à formação de AMP cíclico e à activação da PKA. O AMP cíclico e a sinalização da glicose actuam sinergicamente nas células beta, levando à despolarização celular (através da inibição de canais de potássio sensíveis ao ATP e pela abertura de canais de cálcio sensíveis à voltagem) e à consequente estimulação da secreção de insulina (exocitose). Sem a sinalização do AMP cíclico, a glicose tem pouco ou nenhum efeito na secreção de insulina e vice-versa – o chamado “glucose competence effect” ⁽³⁾.

Correspondência:

Marta Alves

Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto - Portugal

E-mail: marta_de@portugalmail.pt

O GLP-1 tem múltiplas acções que reflectem a distribuição dos seus receptores nas células beta e alfa, sistema nervoso, estômago, intestino, coração, rins e pulmões ^(2,4). A libertação de insulina pelas células beta em resposta ao GLP-1 depende directamente dos níveis de glicose plasmáticos; a secreção de insulina aumenta com a hiperglicemia e diminui em condições normoglicémicas. Ratinhos sem receptores para GLP-1 e GIP são intolerantes à glicose e apresentam diminuição da secreção de insulina em resposta à glicose ⁽⁵⁾.

O GLP-1 é insulínico, estimulando tanto a secreção de insulina como a sua síntese; promove, também, o crescimento e a sobrevivência das células beta ⁽⁶⁾. Esta propriedade é obtida através da activação da PKA pró-proliferativa e da cinase Akt pró-sobrevivência, o que contribui para a proliferação e citoprotecção das células beta. Esta propriedade distingue-o de outros estimuladores da insulina.

O GLP-1 suprime a secreção de glucagon pelas células alfa, inibindo a libertação de glicose hepática. Actua no estômago e duodeno atrasando o esvaziamento gástrico, atenuando as excursões glicémicas pós-prandiais e dando a sensação de plenitude. O GLP-1 pode também ter acção anorexigénica central; os seus receptores estão localizados no centro hipotalâmico da saciedade. Influencia ainda, positivamente, a contractilidade miocárdica e o débito cardíaco ⁽⁷⁾. Embora existam receptores de GLP-1 no rim e pulmão, pouco se sabe acerca das suas acções fisiológicas. O GLP-1 também interfere no metabolismo hepático da glicose, aparentemente via reflexos neuronais, provenientes da veia porta.

Apesar dos níveis séricos de GLP-1 estarem diminuídos nos doentes diabéticos, as acções dependentes da glicose estão conservadas. Contudo, o efeito incretina está diminuído ou ausente em doentes diabéticos.

DPP-4

A DPP-4 é uma aminopeptidil peptidase que modifica a actividade de muitos péptidos reguladores por remoção selectiva de dois aminoácidos do terminal amina. A actividade insulínica do GLP-1 em circulação é rapidamente perdida ($t_{1/2}$ 1-2min) pela clivagem por esta enzima.

A DPP-4 modifica selectivamente a actividade de diversos neuropéptidos, incluindo a substância P, o NPY e o PYY; também modifica, de algum modo, todos os péptidos da super-família do glucagon, embora o GLP-1, o GLP-2, o PACAP, o GIP e o GHRH sejam os mais eficazmente clivados. A DPP-4 modifica – e, por isso, regula – a actividade biológica dos péptidos referidos. Embora a enzima elimine a função insulínica do GLP-1, há evidência que sugere que o GLP-1-(9-36) tem efeitos semelhantes à insulina a nível cardíaco ⁽⁸⁾. Porque o GLP-1 e o GIP nativos são ambos rapidamente degradados pela DPP-4, agonistas do receptor do GLP-1, resistentes à degradação, e inibidores da DPP-4 foram desenvolvidos para o tratamento da diabetes tipo 2.

INIBIDORES DA DPP-4

O reconhecimento do papel da DPP-4 na clivagem e modu-

lação da função imuno e neuro-reguladora de péptidos e hormonas despertou interesse no desenvolvimento de inibidores da enzima para a utilização terapêutica na imunomodulação, infecção por HIV, cancro e diabetes. Prestou-se uma atenção particular ao prolongamento das acções do GIP e do GLP-1 com inibidores da DPP-4 para o tratamento da diabetes tipo 2. Estes inibidores constituem duas grandes classes: compostos heterocíclicos não peptídicos com rápido início e duração de acção (p.e., sitagliptina, Januvia[®]), e cianopirrolidinas, inibidores covalentemente modificados, com início de acção lento e acção mais prolongada (p.e., vildagliptina - Galvus[®]).

Estudos que examinaram a eficácia dos inibidores da DPP-4 no tratamento da diabetes tipo 2 verificaram uma melhoria da glicemia em jejum e das excursões glicémicas relacionadas com as refeições, com redução significativa da HbA1c ⁽⁹⁾. Como tem sido notado com outras terapêuticas por via oral, a redução na HbA1c com os inibidores da DPP-4 é proporcional ao seu valor inicial. Quanto mais elevada a HbA1c, maior a queda absoluta com o tratamento. Um estudo subsequente com 100mg/dia de vildagliptina demonstrou melhoria semelhante no controlo glicémico e na função da célula beta.

Tanto a sitagliptina como a vildagliptina diminuíram a glicemia e a HbA1c em monoterapia. ⁽¹⁰⁻¹²⁾ A adição da sitagliptina a metformina ou a tiazolidinedionas proporcionou melhoria significativa na HbA1c e uma maior proporção de doentes atingiram uma HbA1c de 7% ⁽¹³⁾. Num estudo ao longo de 54 semanas que comparou a sitagliptina e a glipizida, não foram encontradas diferenças significativas na HbA1c. Contudo, os doentes tratados com glipizida apresentaram mais eventos hipoglicémicos e aumento de peso. Ao contrário dos secretagogos, os inibidores da DPP-4 não provocam hipoglicemias. Dados mais recentes sugerem que a sitagliptina em combinação com metformina para o tratamento inicial da diabetes tipo 2, é mais eficaz que em monoterapia.

A sitagliptina e outros inibidores da DPP-4 sob investigação parecem ser menos potentes que as sulfonilureias ou a metformina.

A sitagliptina foi bem tolerada em estudos de fase 3, com queixas gastrointestinais *minor* e nasofaringite como efeitos adversos mais comuns.

A sitagliptina está aprovada para uso em monoterapia ou em combinação com tiazolidinedionas ou metformina ⁽¹⁴⁾. A dose de 100mg é administrada uma vez por dia, com poucos ou nenhuns efeitos adversos e sem interacções medicamentosas ⁽¹⁵⁾. A sitagliptina é primariamente excretada por via renal e não há metabolização hepática significativa do fármaco, pelo que a dose tem de ser ajustada, unicamente, nos doentes com insuficiência renal. Ao contrário da sitagliptina, a metformina e as tiazolidinedionas estão contra-indicadas em doentes com doença hepática significativa e o seu uso é limitado em doentes com insuficiência cardíaca congestiva.

Em doentes idosos e naqueles com hiperglicemia ligeira, a sitagliptina é uma excelente opção em monoterapia. É também útil como terapêutica inicial ou adjuvante em doentes com insuficiência renal, doença hepática ou insuficiência car-

díaca congestiva. Em terapêutica combinada, a adição de sitagliptina à metformina e/ou tiazolidinedionas, resulta em melhoria do controlo, sem risco de hipoglicemia ou aumento de peso adicional. A sitagliptina pode ainda ser considerada para doentes que não toleram ou sejam relutantes ao tratamento com exenatide.

A sitagliptina foi recentemente aprovada para o tratamento da diabetes tipo 2.

MIMÉTICOS DAS INCRETINAS

O primeiro agonista dos receptores do GLP-1 a ser aprovado foi o exenatide, um péptido de 39 aminoácidos isolado da saliva do *Heloderma suspectum*, o monstro Gila. Os agonistas do GLP-1 são injectáveis. O exenatide já é usado como tratamento de primeira linha na diabetes tipo 2; o liraglutide encontra-se ainda em desenvolvimento.

A eficácia antidiabética do exenatide administrado duas vezes por dia foi inicialmente avaliada em estudos de 4 semanas, em doentes diabéticos tipo 2, com mau controlo metabólico sob metformina e/ou sulfonilureias. A introdução do exenatide resultou na redução dos níveis de glicemia em jejum e pós-prandiais e da HbA1c. Náuseas ligeiras a moderadas foram o principal efeito lateral descrito. Estudos de fase 3 mostraram a eficácia do exenatide ao longo de 30 semanas na diabetes tipo 2 não controlada com metformina e/ou sulfonilureias⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. O tratamento com exenatide reduziu significativamente a HbA1c nos 3 estudos, na ausência de terapêutica concomitante com sulfonilureias. O fármaco não se associou a um aumento significativo da hipoglicemia, um efeito lateral comumente observado com tratamentos que estimulam a secreção de insulina de modo independente da glicose. Além disso, os doentes tratados com exenatide exibiram uma perda de peso ligeira a moderada, apesar da redução da HbA1c. Esta perda de peso está relacionada com a inibição do esvaziamento gástrico e o aumento da saciedade. Também suprime a libertação de glucagon. Embora 40-50% dos doentes tratados com exenatide exibissem anticorpos anti-exenatide ao fim de 30 semanas de tratamento, na maioria dos doentes os anticorpos não se associaram a alterações da resposta clínica.

O exenatide também mostrou eficácia quando combinado com tiazolidinedionas, com ou sem metformina concomitante – com 62% dos doentes atingindo uma HbA1c menor que 7% (partindo de 7,9%) – e associação a uma perda de 1,5Kg, em média, durante 16 semanas. Os efeitos de 10 µg de exenatide 2 vezes por semana foram também comparados com a insulina glargina e aspartato 70/30 em 2 estudos. A redução da HbA1c e as taxas de hipoglicemia foram comparáveis nos doentes tratados com exenatide ou insulina⁽¹⁹⁾. Foi observada uma perda de peso modesta, mas significativa, nos doentes tratados com exenatide e um ganho de peso nos doentes tratados com insulina. Em ambos os estudos, contudo, a taxa de abandono foi significativamente maior nos grupos tratados com exenatide.

Em combinação com sulfonilureias, o exenatide associou-se a hipoglicemias ligeiras a moderadas. A redução da dose de

sulfonilureias deve ser considerada quando se pretende iniciar o exenatide. Enquanto este tem um efeito acentuado na glicemia pós-prandial, o seu efeito na glicemia em jejum é apenas modesto. Em estudos de 30 semanas, doentes que receberam exenatide 10µg duas vezes por dia obtiveram uma descida de 10 mg/dl na glicemia em jejum e uma redução de 16-25 mg/dl na glicemia comparativamente aos doentes tratados com placebo. O seu modesto efeito na glicemia em jejum pode estar relacionado com a sua relativamente curta duração de acção. Estudos com exenatide LAR, uma vez por semana, mostraram uma redução de 50 mg/dl na glicemia em jejum e uma descida de 2% na HbA1c após 15 semanas de tratamento⁽²⁰⁾.

Um benefício importante do exenatide é a durabilidade do seu efeito. Estudos até 30 meses mostraram uma redução persistente da HbA1c em 1,1% e uma perda de peso mantida de 5-5,5Kg após esse período. Aproximadamente um terço dos doentes apresentam náuseas no início do tratamento com exenatide, sintoma geralmente ligeiro a moderado, tende a diminuir ao longo de 2 a 3 semanas de tratamento e é atenuado se a injeção for administrada imediatamente antes das refeições. As náuseas são o efeito lateral mais comum.

Actualmente, o exenatide está a ser usado como segunda, terceira e, ocasionalmente, quarta opção em doentes que não mostraram controlo glicémico adequado ou em doentes com hiperglicemias pós-prandiais inaceitáveis. Embora os valores de HbA1c tenham descido cerca de 1% com a adição de exenatide, a queda na HbA1c foi apreciavelmente maior (1,7%) nos doentes que alcançaram uma significativa perda de peso⁽²¹⁾.

O exenatide é também útil em doentes bem controlados com excesso de peso ou obesidade e que continuam com ganho ponderal sob antidiabéticos orais. Nesta situação, o exenatide é geralmente substituído por um dos outros antidiabéticos orais.

O exenatide (Byetta®) é o único agonista do receptor do GLP-1 aprovado para o tratamento da diabetes tipo 2. O exenatide está aprovado pela “Food and Drug Administration” (FDA) para uso combinado com metformina, sulfonilureias e tiazolidinedionas⁽²²⁻²⁵⁾. Não tem indicação para uso combinado com insulina. Actualmente, não está indicado em monoterapia. O Liraglutide está ainda em estudos de fase 3⁽²⁶⁾.

CONCLUSÃO

Uma vez que a DPP-4 tem outras acções importantes além da inactivação do GLP-1 e do GIP, e porque os inibidores da DPP-4 têm, actualmente, uma exposição clínica limitada, permanece alguma preocupação relativamente à possibilidade de surgimento de efeitos adversos que possam ainda vir a manifestar-se. Os análogos/agonistas do GLP-1 partilham semelhantes mecanismos de acção com os inibidores da DPP-4: aumento da saciedade, perda de peso e supressão da libertação do glucagon. Estes mecanismos de acção para o controlo da diabetes são únicos. A utilização de um análogo do GLP-1 pode ser muito útil tanto em doentes controlados

como nos mal controlados, antes da introdução da insulino-terapia. Os inibidores da DPP-4 podem também ser muito úteis em circunstâncias semelhantes.

São necessários estudos a longo-prazo da segurança e eficácia dos agonistas do GLP-1 e dos inibidores da DPP-4. Uma vez que há expressão de receptores do GLP-1 no sistema cardiovascular é necessário determinar se o seu uso terá algum papel na redução de eventos cardiovasculares em doentes diabéticos. É ainda necessário compreender se a sitagliptina exibe benefícios adicionais quando usada com o exenatide, particularmente em doentes que já tomam sitagliptina e que ainda não alcançaram um adequado controlo glicémico. Embora, actualmente, não esteja aprovado, ambos poderão ser muito eficazes em combinação ou associadamente ao tratamento com insulina; aguarda-se o resultado de estudos para um melhor esclarecimento destas situações. A eficácia da sitagliptina e do exenatide na prevenção da diabetes não é conhecida.

BIBLIOGRAFIA

- Creutzfeldt W. The pre-history of the incretin concept. *Regul Pept.* 2005;128:87–91.
- Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev.* 1999;20:876–913.
- Holz GG, Kuhlreiter WM, Habener JF. Pancreatic beta cells are rendered glucose-competency the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37). *Nature.* 1993;361:362–365.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696–1705.
- Hansotia T, Drucker DJ. GIP and GLP-1 as incretin hormones: lessons from single and double incretin receptor knockout mice. *Regul Pept.* 2005;128:125–134.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3:153–1651.
- Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:694–699.
- Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:H2401–H2408.
- Ahren B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:869–875.
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006;29:2638–2643.
- Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2632–2637.
- Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006;49:2564–2571.
- Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther.* 2006;28:1556–1568.
- Herman G, Hanefeld M, Wu M, et al. Effects of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(Suppl 1):A134.
- Herman G, Hanefeld M, Wu M, et al. Effects of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(Suppl 1):A134.
- Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2628–2635.
- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2005;28:1083–1091.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1092–1100.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:559–569.
- Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Safety and efficacy of a once-weekly, long-acting release formulation of exenatide over 15 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care (in press).*
- Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006;49:2564–2571.
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006;29:2638–2643.
- Ahren B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:869–875.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1092–1100.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:559–569.
- Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2632–2637.
- Manual sobre Insulino-Resistência. GEIR - Grupo de Estudo da Insulino-Resistência da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. *Endocrinologia, Metabolismo & Nutrição.* 2002, Vol. II, nº 1, 1-88.